

論文審査の結果の要旨

氏名 池本 忠弘

本論文は二章から成り、第一章では「単一動物種における GnRH とその受容体の遺伝子数」を主たる論点とし、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 情報伝達系の分子進化について、第二章では「GnRH とその受容体の遺伝子の多重性の意義」を主たる論点とし、GnRH 情報伝達系の分子多様性をもつ意義について述べている。

GnRH は、脳下垂体における生殖腺刺激ホルモンの合成と放出を促進する視床下部ペプチドとして同定された。その機能から、GnRH は脊椎動物の生殖機能の制御において中心的な役割を担っていると言える。その後の研究により、複数分子種の GnRH またはその受容体をもつ動物種の存在が明らかになり、GnRH は多様な生理的役割を担っていると考えられている。しかし一方で、GnRH またはその受容体が一分子種しか同定されない動物種も依然として多く、単一動物種における GnRH とその受容体の遺伝子の多重性が、ある動物種にのみ特異的であるのか、あるいは脊椎動物全般で普遍的であるのかは未解決であった。更に、遺伝子の多重性が各動物種において GnRH の生理作用にどのような影響を及ぼしているかに関しては全く未解明であった。GnRH とその受容体の分子進化の解明は、GnRH の生理的役割の普遍性と種特異性を理解する上で極めて重要な課題である。しかしながら、GnRH に関する研究は特定の動物種に限られたものが多く、比較生物学的な観点で様々な動物種を対象とする研究は限られたものであった。

連綿と続く生物進化の過程で、生命現象を司る基本的機構は生物種を問わず広く保存されてきたと考えられている。しかし論文提出者は、観察された事象がその生物種に特異的であるか、あるいは他の生物種においても普遍的であるかを判別するためには、この「前提」を健全に疑って比較生物学的な観点で網羅的に調べる必要があると考えた。そして第一章で GnRH 情報伝達系の分子的基盤である GnRH とその受容体の遺伝子数が動物種間で大きく異なることを明らかにし、第二章においても継続して複数の動物種を対象とした。

その結果、受容体の組織分布は動物種間で異なるものの、生殖腺における受容体の発現が脊索動物門で普遍的に見られる事象であることが明らかになった。そして有羊膜類の進化の過程で GnRH 情報伝達系の分子多様性が失われつつあるものの、GnRH とその受容体の遺伝子の多重性が脊索動物門で普遍的に見られる事象であることが明らかになった。また受容体遺伝子の選択的スプライシングが検出され、遺伝子の多重性に加え多様な発現制御により GnRH 情報伝達系の分子多様性が更に増加することが示唆された。更に複数の受容体分子種の共発現が示され、受容体情報伝達系間でのクロストーク機構の存在や、GnRH とその受容体の組合せにより細胞応答が制御されることが直接示された。GnRH とその受容体の遺伝子の多重性は、リガンドと受容体または受容体サブタイプ間の組合せの多様性を産み出し、複雑な細胞応答の実現に寄与しているものと考えられる。

本論文は更に「脳下垂体外における GnRH の生理的役割の意義」についても考察している。複数の動物種を対象とした比較生物学的解析により、GnRH の生理的役割が動物種ごとに大きく異なり得ることが示され、GnRH の生理作用の普遍性と種特異性に関して、特定の動物種での結果のみから結論付けることは不適當であり、更なる比較生物学的解析が肝要であることが示された。GnRH は、脳下垂体を介して間接的に生殖腺に作用するとともに、生殖腺での受容体を介して直接的にも作用し得ることから、各動物種の生殖戦略に大きく影響を及ぼしてきたことが考えられる。GnRH の脳下垂体外における生理的役割、とりわけ生殖腺における生理的役割の解明は、脳下垂体の出現以前から存在する GnRH 情報伝達系の進化と意義の全容の解明に繋がるものと期待される。GnRH 情報伝達系がもつ分子多様性に関して比較生物学的に研究した本論文は、GnRH 情報伝達系の進化の解明、ひいては GnRH の生理的役割の普遍性と種特異性の理解に大きく貢献するものと評価できる。

なお、本論文は朴民根及び榎本匡宏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析と検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。